

ZUR ABHÄNGIGKEIT
VON BLUTVOLUMEN UND ELEKTROLYTKONZENTRATIONEN
VERSCHIEDENER GEWEBE VOM KÖRPERGEWICHT
UND NARKOSE BEIM MEERSCHWEINCHEN

PETER CORVERS

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554415_0008

ZUR ABHÄNGIGKEIT
VON BLUTVOLUMEN UND ELEKTROLYTKONZENTRATIONEN
VERSCHIEDENER GEWEBE VOM KÖRPERGEWICHT
UND NARKOSE BEIM MEERSCHWEINCHEN

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

PETER CORVERS

aus Wiesbaden

Fachbereichsdekan: Professor Dr. P. Klein
Referent: Professor Dr. R. Krebs
Korreferent: Professor Dr. U. Wollert

Tag der mündlichen Prüfung: 9. April 1975

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLCHEN 1 · RUF 0 6132 / 57 11



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. METHODE	3
1. In vitro Versuche	3
a) Blutvolumenbestimmung	3
b) Elektrolytbestimmung	3
2. In vivo Versuche	4
a) Untersuchung des Blutvolumens und des Elektrolytgehaltes von Meerschweinchen	4
b) Untersuchung des Einflusses gebrüchlicher Narkosearten auf Blutvolumen und Elektro- lytgehalt verschiedener Organe	5
3. Berechnung der Blutvolumina und Elektrolytkonzentrationen	5
4. Statistische Methoden	5
III. ERGEBNISSE	7
1. In vitro Versuche	7
a) Blutvolumenbestimmung	7
b) Zum Einfluß auf die intraerythrocytäre Elektrolytbestimmung	8
2. In vivo Versuche	10
a) Zur Blutvolumenbestimmung an Meerschweinchen steigender Körpergewichte	10
b) Zur Altersabhängigkeit der Elektrolytkonzentrationen des Blutes sowie einiger Organe des Meerschweinchens	13
c) Zum Einfluß der Narkose auf das Blutvolumen und die Elektrolyte	15
IV. DISKUSSION	19

V.	ZUSAMMENFASSUNG	27
----	-----------------	----

VI.	LITERATURVERZEICHNIS	29
-----	----------------------	----

ANHANG

Vergleich der Calcium-, Kalium-, Natrium- und Magnesium-Konzentrationen des Blutes sowie einiger Gewebe des Meerschweinchens unter Kontrollbedingungen und nach 45-minütiger Narkose	33
--	----

I. EINLEITUNG

Das Meerschweinchen findet häufig Anwendung zur Prüfung pharmakologisch wirksamer Substanzen. Immer wieder auftretende diskrepante Ergebnisse könnten neben zahlreichen anderen Einflußgrößen im Experiment auch auf biologische Komponenten, die die Ausgangslage modifizieren, zurückzuführen sein. Hier stellt sich unter anderem die Frage nach einer möglichen Altersabhängigkeit in den Kreislaufverhältnissen und Elektrolytkonzentrationen. Durch Verwendung von Tieren unterschiedlicher Körpergewichte in den Experimenten könnten bei altersabhängigen Kreislaufverhältnissen und unterschiedenen Elektrolytkonzentrationen zwischen jüngeren und älteren Tieren bereits veränderte Ausgangsbedingungen gegeben sein. Die wenigen Informationen hierzu aus der Literatur ermöglichen keinen eindeutigen Schluß auf das Verhalten des Blutvolumens bei steigendem Körpergewicht der Tiere. Einige Befunde sprechen dafür, daß bei Körpergewichtszunahme eine Verminderung des Blutvolumens bezogen auf das Körpergewicht erfolgt, wobei gleichzeitig der Hämatokrit ansteigen soll und entsprechend das Plasmavolumen abnimmt (CONSTABLE 1963). Aus anderen Untersuchungen zur Blutvolumenbestimmung von Meerschweinchen unterschiedlicher Körpergewichte könnte wegen der geringen mittleren Streuung des Blutvolumens von $7,2 \pm 0,2$ ml/100 g $n = 21$ (ANCILL 1956) vermutet werden, daß offenbar keine Altersabhängigkeit besteht.

Hinsichtlich der Altersabhängigkeit der Elektrolytkonzentrationen läßt die vergleichende Bestimmung fetalen gegenüber maternalen Meerschweinchengehirns erkennen (BRADBURY et al. 1972), daß bei Geburt bereits adulte Konzentrationen vorliegen und daher die postnatale Altersabhängigkeit der Elektrolyte dieses Gewebes unwahrscheinlich ist. Analoge Befunde für das Blut und andere Gewebe des Meerschweinchens liegen in der Literatur bisher nicht vor.

Viele Experimente werden unter Narkose durchgeführt, von der bekannt ist, daß sie bereits zu erheblichen Veränderungen der Kreislafsituation, wie Verminderung des Herzminutenvolumens, Blutdruckabfall und in Abhängigkeit vom verwendeten Narkoticum auch zur Verminderung der zirkulierenden Blutmenge führen kann (SAWYER 1970, KREBS und KERSTING 1972). Neben den hämodynamischen Nebenwirkungen wurde in zahlreichen Untersuchungen der Einfluß der Narkose auf die Elektrolytkonzentrationen der Organe geprüft. Dabei zeigte sich, daß die primäre Wirkung der Narkotika auf Herz und Gehirn vermutlich in der Störung des Calcium-Stoffwechsels der Zelle besteht, die zu

Permeabilitätsänderungen der an der Erregung beteiligten Ionen führt (KLAUS 1967, FLACKE und ALPER 1969, SEEMAN 1973). Unter dem Einfluß von Barbituraten ließ sich in vitro die dosisabhängige Hemmung der Kalium-Permeabilität während der Erregung nachweisen (KLAUS und LÜLLMANN 1961). In vivo verlangsamten Halothan und Barbiturate die Geschwindigkeit der Markierung mit ^{42}K im Zwerchfell, Vorhof und Skelettmuskel der Ratte, während in der Leber sogar eine Steigerung des Elektrolytaustausches festzustellen war (WEIS 1966).

In zahlreichen Untersuchungen zum Einfluß der Narkose auf die Elektrolytkonzentrationen des Plasmas verschiedener Spezies wurden sowohl Verminderungen der Kalium- und Calcium-Konzentrationen (BITO und EAKINS 1961, WEIS 1966, LIST 1967, RUDOLPH 1972, PENG 1972) als auch deren Erhöhungen gefunden (STAIB et al. 1961). In anderen Untersuchungen blieben die Plasmaelektrolyte unbeeinflusst (WENZEL und POHLHAUS 1965).

In der vorliegenden Untersuchung sollte daher geklärt werden, ob und in welcher Weise Veränderungen des Blutvolumens und der Zusammensetzung des Blutes in Abhängigkeit vom Alter bei Meerschweinchen auftreten. Unter gleicher Fragestellung sollten darüber hinaus Veränderungen des Elektrolytgehaltes verschiedener Gewebe geprüft werden. Zusätzlich sollte bei Tieren gleichen Alters der Einfluß einiger im Laboratorium häufiger verwendeter Narkosearten auf diese Parameter untersucht werden.

II. METHODE

1. In vitro Versuche

a) Blutvolumenbestimmung

Um die Genauigkeit der Blutvolumenbestimmung mit Dextranblau[®] (Serva Heidelberg, $M = 2.000.000$) in vivo zu testen, wurde in vitro zu bekannten Blutvolumina (4, 8, 12 ml) konstant 0,5 ml 3g%iges Dextranblau bzw. physiologische NaCl zugegeben. Nach der Zentrifugation (10 min, 820 g), 15 Minuten nach Dextranblauzugabe wurde das Plasma abgehebert, 0,1 ml Plasma ad 6 ml aqua dest aufgefüllt und die Dextranblauverdünnung bei 640 nm spektrophotometrisch erfaßt (Micro - sample spectrophotometer 300-N, Gilford).

Zur Prüfung der Frage, ob nach Dextranblauzugabe in der Zeit (15 min) bis zur Zentrifugation eine Adsorption an die Erythrocytenproteine erfolgt, wurden die abzentrifugierten Erythrocyten mit 10 %iger Trichloressigsäure denaturiert bzw. mit aqua dest. hämolytisiert. Nach Zentrifugation (20 min, 1450 g) wurden die Extinktionen der Erythrocytenüberstände miteinander verglichen.

Zur Bestimmung des Anteiles an trapped plasma am Erythrocytenvolumen wurden die abzentrifugierten Erythrocyten (1 ml) mit der gleichen Menge 0,9 %iger NaCl verdünnt und nach Zentrifugation (20 min, 1450 g) die Dextranblauverdünnung erfaßt. Die zugegebene Dextranblaumenge ließ sich bis zu einer Verdünnung von 1:700 nachweisen.

Der Hämatokrit der Blutproben wurde nach 5-minütigem Zentrifugieren bei 8900 g (Christ-Hämatokritzentrifuge) bestimmt.

b) Elektrolytbestimmung

Zur Prüfung der Beeinflussung von Blutverdünnungsmedien auf die Elektrolytbestimmung in den Erythrocyten wurde direkt nach Entnahme zu gleichen Blutvolumina (6 ml) jeweils die dreifache Menge isotoner, mit 5 mM Tris-gepufferter Cholinchlorid-, Saccharose- oder Glucoselösung gegeben. Zusätzlich wurde der Einfluß der Inkubationszeit auf die Elektrolytbestimmung in den Erythrocyten durch Zentrifugation sofort und 25 bzw. 60 min nach Blutentnahme getestet. Die Prüfung der Intaktheit der Erythrocyten erfolgte durch Bestimmung der Kalium- und Magnesium-Konzentration. Dazu wurden die abzentrifugierten Erythrocyten (0,5 ml) mit 10 %iger Trichloressigsäure denaturiert und 20 min bei

1450 g zentrifugiert. Die atomabsorptions-spektrophotometrische Analyse von $[K^+]_i$ und $[Mg^{++}]_i$ (Atomabsorptionsspektrophotometer 403, Perkin Elmer) erfolgte in verdünnten Erythrocytenüberständen (1:200 bzw. 1:25) bei 383 nm bzw. 285,4 nm.

2. In vivo Versuche

a) Untersuchung des Blutvolumens und des Elektrolytgehaltes von Meerschweinchen

An Meerschweinchen beiderlei Geschlechts in Gewichten zwischen 100 g und 700 g, die bei gleichen Fütterungsbedingungen wie Altromin[®] und aqua ad libitum gehalten waren, wurde das Blutvolumen, der Hämatokrit sowie die Kalium-, Natrium-, Calcium- und Magnesium-Konzentrationen des Blutes sowie verschiedener Organe (Herz, Leber, Skelettmuskel) bestimmt. Nach einer kurzen Äthernarkose wurde der Venenweg einer Vorderpfote freigelegt und das Dextranblau zur Blutvolumenbestimmung infundiert (300 mg/kg). Gleichzeitig wurde zur Verhinderung von Thrombenbildung jedem Tier Heparin (Vetren[®], 10 mg/kg) i.p. injiziert. 15 Minuten später wurden die Tiere decapitiert und das Blut aufgefangen. Ein konstantes Volumen von 6 ml Blut wurde mit der dreifachen Menge Cholinchloridlösung verdünnt und nach Zentrifugation (10 min bei 820 g) die Dextranblauverdünnung im Plasma spektrophotometrisch erfaßt und entsprechend der Eichkurve das Blutvolumen errechnet. Die Bestimmung der Kalium- und Magnesium-Konzentration in den Erythrocyten erfolgte nach der vorher beschriebenen Methode. Analog wurden die Calcium- und Natriumkonzentrationen am Atomabsorptionsspektrophotometer bei 211,4 nm bzw. 330,3 nm bestimmt. Im Plasma wurden alle Elektrolyte in entsprechender Verdünnung bestimmt (Na^+ 1:3, K^+ 1:14, Mg^{++} 1:10, Ca^{++} 1:14) und entsprechend der individuellen Eichkurven in mVal/l umgerechnet. Zur Ca^{++} -Bestimmung wurde den Lösungen Strontiumchlorid zur Maskierung von Phosphat beigelegt. Nach dem Entbluten wurde den Tieren rechter und linker Ventrikel, Leber und m. quadriceps entnommen. Von jedem Organ wurden ca. 100 mg Feuchtgewicht eingewogen, danach 24 Std. im Trockenschrank bis zur Gewichtskonstanz bei 120° C getrocknet. Nach Bestimmung des Trockengewichtes wurden die Gewebsproben der Kaltveraschung unterworfen (Tracerlab). Nach Lösung der Gewebsasche in 2 ml einer 0,1 n HCl wurden die Elektrolytkonzentrationen bestimmt.

b) Untersuchung des Einflusses gebräuchlicher Narkosearten auf Blutvolumen und Elektrolytgehalt verschiedener Organe

An einer zweiten Gruppe von Meerschweinchen in Gewichten zwischen 400 g bis 480 g wurde die Wirkung von Urethan (1-2 g/kg, Fa. Merck, Darmstadt), Nembutal[®] (15-45 mg/kg, Serva, Heidelberg) und Fluothane[®] (0,5-2 Vol. %, Rheinpharma, Heidelberg) auf das an der Zirkulation teilnehmende Blutvolumen sowie auf die Elektrolytzusammensetzung des Blutes und verschiedener Organe wie Herz, Leber, Skelettmuskel und Großhirnrinde geprüft. Dazu wurden die Tiere in einen Glasbehälter gesetzt, der konstant mit einem Luftvolumen von 800 ml/min durchströmt wurde. Bei der Untersuchung von Halothan wurde der Luftstrom vor Eingang in den Glaszylinder durch einen Halothanverdampfer (Dräger-Werk, Lübeck) geleitet. Zur Konstanthaltung der Temperatur des Gasgemisches wurde der Glaszylinder durch ein darunterliegendes Heizkissen beheizt. Die Narkose wurde insgesamt über 45 Minuten aufrechterhalten. 30 Minuten nach Narkosebeginn wurde Dextranblau in einer Menge von 300 mg/kg den Tieren infundiert und diese 15 Minuten später getötet. Es folgte die Bestimmung des Blutvolumens sowie der Elektrolytkonzentrationen im Blut und in den o.g. Organen.

3. Berechnung der Blutvolumina und Elektrolytkonzentrationen

Die Berechnung des Plasmavolumens erfolgte aus der spektrophotometrisch erfaßten Verdünnung der infundierten Dextranblaumenge. Das Blutvolumen wurde unter Berücksichtigung des individuell bestimmten Hämatokrits berechnet.

Die Elektrolytkonzentrationen in den Erythrocyten, des Plasmas sowie der geprüften Gewebe wurden aus der atomabsorptionsspektrophotometrischen Analyse unter Berücksichtigung der Verdünnungsfaktoren errechnet. Um eine exakte Erfassung der Plasmaverdünnung zu erreichen, wurde ebenfalls der Hämatokrit berücksichtigt. Die Elektrolytkonzentrationen in den Erythrocyten und des Plasmas wurden in [mVal/l] errechnet, die der Organe in [nM/100 mg Feuchtgewicht].

4. Statistische Methoden

Bei den Versuchen an Meerschweinchen erfolgte hinsichtlich der gewählten Dosierung der Narkotika eine Randomisierung. Aus den Ergebnissen der Elektrolytbestimmung und Blutvolumenbestimmung (Tabelle I - IX; Abb. I, VI, VII) wurde das arithmetische

Mittel ($\bar{x}$) und der mittlere Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) ermittelt, wobei (n) die Anzahl der durchgeführten Versuche angibt.

Die Verknüpfung der Größen Gewicht und Blutvolumen, Gewicht und Hämatokrit, Blutvolumen und Hämatokrit sowie Gewicht und Blutvolumen/Gewichtseinheit wurde durch einfache Regressionsanalyse geprüft (Abbildung II - V).

Die Prüfung des Einflusses der Narkose auf das Blutvolumen und die Elektrolytkonzentrationen erfolgte durch einfach Varianzanalyse mit nachfolgendem Scheffé-Test (SACHS 1974). Ein Ergebnis wurde als statistisch auffällig auf dem 5 %-Niveau ($p < 0,05$) als statistisch signifikant auf dem 1 %-Niveau ($p < 0,01$) angesehen.

III. ERGEBNISSE

1. In vitro Versuche

a) Blutvolumenbestimmung

Die Verwendung von Dextranblau zur Blutvolumenbestimmung schien wegen dessen großen Molekulargewichts und dem damit verbundenen sicheren Verbleib der Substanz im Vasalraum vorteilhaft. Jedoch mußte eine mögliche Verfälschung der Werte durch Bindung des Dextranblaus an Proteine ausgeschlossen werden. Dazu wurde als Modell das Verhalten von Dextranblau bei Anwesenheit von Erythrocyten untersucht.

Zunächst erfolgte die Prüfung der Reproduzierbarkeit vorgegebener Blutvolumina steigender Menge (4, 8, 12 ml), denen jeweils konstant Dextranblau zugesetzt war, durch spektrophotometrische Erfassung der Dextranblauverdünnung und Berechnung des Blutvolumens unter Berücksichtigung des individuell gemessenen Hämatokrits. Hierbei ergaben sich nur relativ kleine Abweichungen von den tatsächlich vorhandenen Blutvolumina (Tab. I). Die geringe Streuung des mittleren Fehlers des Mittelwertes von weniger als 2 % läßt die gute Reproduzierbarkeit des gewählten Vorgehens erkennen. Es fällt jedoch auf, daß bei der geringsten geprüften Menge von 4 ml der gemessene Wert mit 4,7 ml deutlich höher war. Aus den gefundenen Werten (Tab. I) ließ sich bereits vermuten, daß eine Adsorption des Dextranblaus an die Oberfläche der Erythrocyten in der bis zu deren Abzentrifugation gewählten Zeit von 15 min keine entscheidende Rolle spielen kann.

<u>eingesetztes Blutvolumen</u>	<u>ermitteltes Blutvolumen</u>
[ml]	[ml]
4	4,7 $\pm$ 0,1 (5)
8	8,0 $\pm$ 0,1 (4)
12	12,3 $\pm$ 0,7 (3)

Tab. I Vergleich der mit Dextranblau aus einem vorgegebenen Volumen ermittelten Blutvolumina. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und die mittlere Streuung ($s_{\bar{x}}$) aus der angegebenen Anzahl (n) von Versuchen.

Um diese Frage aber noch genauer zu prüfen, wurden die Proteine der Erythrocyten durch Zugabe von Trichloressigsäure denaturiert. Unter diesen Bedingungen ließ sich keine Farbstofffreisetzung nachweisen, d.h. Dextranblau wurde offenbar nicht an Proteine adsorbiert. Da aber bei der Denaturierung der Eiweißketten eine Fehlermöglichkeit in einer noch festeren Bindung des Farbstoffes möglich ist, wurden die Erythrocyten mit aqua dest. hämolytisiert und die Dextranblaukonzentration gegenüber entsprechender Kontrollen bei 640 nm geprüft. Auch durch dieses Vorgehen konnte keine Anlagerung von Dextranblau an die Oberfläche der Erythrocyten gefunden werden.

b) Zum Einfluß auf die intraerythrocytäre Elektrolytbestimmung

Während die Bestimmung von Elektrolytkonzentrationen im Plasma keine Probleme bietet, ist eine genaue Bestimmung der Elektrolytkonzentrationen im Erythrocyten durch zahlreiche Einflußgrößen bestimmt. Dazu zählen zum Beispiel Inkubationsmedium, Inkubationszeit sowie die Größe des trapped plasma. An menschlichem Blut wurde unter der Bedingung einer Zentrifugation von 820 g für 10 min aus der Dextranblaukonzentration der abzentrifugierten Erythrocyten der Anteil des trapped plasma mit $4,4 \pm 0,3 \%$ ($n=3$) des Erythrocytenvolumens bestimmt. Der gleichzeitig gemessene Hämatokrit betrug 44 %. Daraus errechnet sich unter Berücksichtigung der Verdünnungsstufen für die einzelnen Elektrolyte ein Anteil des trapped plasma am Erythrocytenvolumen von $2,1 \pm 0,1 \%$ bei der Calcium- und Natrium-Bestimmung, sowie $0,08 \pm 0,005 \%$ bei der Magnesium- und sogar nur $0,01 \pm 0,0007 \%$ bei der Kalium-Bestimmung.

Als wesentliche Einflußgröße auf die intraerythrocytäre Elektrolytbestimmung wurde die Wirkung verschiedener Inkubationsmedien wie Cholinchlorid, Saccharose oder Glucose untersucht (Tab. II). Zur gleichzeitigen Prüfung des Einflusses der Inkubationszeit wurden die Ansätze sofort, 25 min bzw. 60 min nach Blutentnahme zentrifugiert. Die Bestimmung der Kalium-Konzentration im Erythrocyten unter den angegebenen Bedingungen sollte eine Aussage über die gegenüber den unter in vivo Verhältnissen zu erwartenden Veränderungen des Elektrolytgehaltes erlauben. Die relativ hohen Konzentrationen von Kalium und Magnesium im Erythrocyten aus unverdünntem Blut, sowie der mit 6 % bzw. 5 % gegenüber der Konzentration bei sofortigem Zentrifugieren sehr geringe Abfall beider Elektrolyte zeigt, daß unter diesen Bedingungen auch bei Zimmertemperatur Werte erhalten werden, die sehr nahe an den in vivo Verhältnissen liegen dürften (Tab. II).

Zeit (min)		Kontrolle	Cholinchlorid	Glucose	Saccharose
sofort	K	113,1 $\pm$ 1,1			
	Mg	4,59 $\pm$ 0,05 (16)			
25	K	109,5 $\pm$ 0,4	112,0 $\pm$ 1,1	84,2 $\pm$ 2,2	113,6 $\pm$ 1,3
	Mg	4,39 $\pm$ 0,01 (13)	4,58 $\pm$ 0,08 (8)	3,45 $\pm$ 0,11 (12)	4,7 $\pm$ 0,07 (7)
60	K	106,9 $\pm$ 2,2	113,6 $\pm$ 1,1	77,1 $\pm$ 1,0	109,8 $\pm$ 1,2
	Mg	4,40 $\pm$ 0,0 (3)	4,43 $\pm$ 0,11 (7)	3,09 $\pm$ 0,09 (9)	4,68 $\pm$ 0,04 (5)

Tab. II Einfluß der Blutverdünnungsmedien und der Inkubationszeit auf die intraerythrocytäre Elektrolytbestimmung. Das Nativblut sowie das mit den Medien verdünnte Blut wurde sofort, 25 min und 60 min nach Blutentnahme zentrifugiert, die Elektrolytkonzentrationen bestimmt und in [mVal/l] errechnet. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und die mittlere Streuung ($s_{\bar{x}}$) aus der angegebenen Anzahl (n) von Versuchen.

Ein gleiches Ergebnis ergab die intraerythrocytäre Analyse beider Elektrolyte nach Einwirkung von Cholinchlorid und Saccharose (Tab. II), d.h., daß bei beiden Blutverdünnungsmedien die Zeit bis zur Aufarbeitung des Blutes bis zu einer Stunde keine Rolle spielt. Dagegen kam es nach Zugabe von Glucose zum Nativblut mit zunehmender Inkubationszeit zu einer Abnahme der Kalium- und Magnesiumkonzentrationen im Erythrocyten (Abb. I). Die intraerythrocytäre Kalium- und Magnesium-Konzentration betrug nach 25-minütiger Inkubation mit Glucose nur noch 74 % bzw. 75 % und nach 60-minütiger Inkubation sogar nur noch 68 % bzw. 63 % der Konzentration bei sofortiger Zentrifugation (Tab. II).

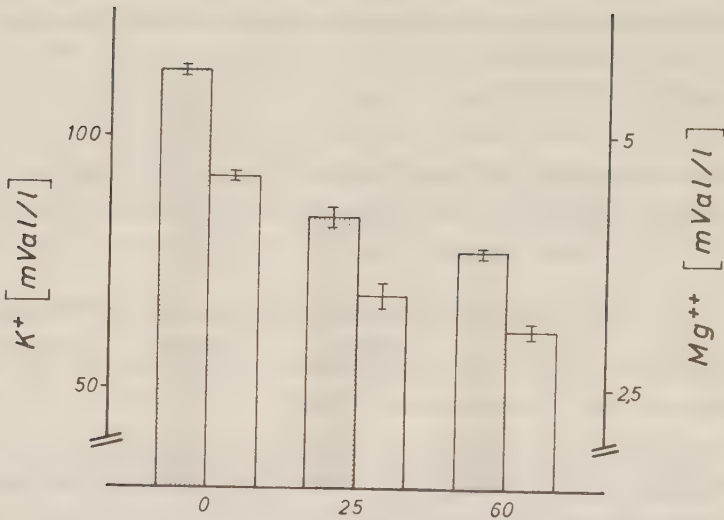


Abb. 1 Einfluß des Blutverdünnungsmediums Glucose auf die intraerythrocytäre Elektrolytbestimmung von $\cdots\cdots\cdots$ Kalium und $\square$ Magnesium nach 25- bzw. 60-minütiger Inkubation. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus der in Tab. II angegebenen Anzahl (n) von Versuchen.

2. In vivo Versuche

a) Zur Blutvolumenbestimmung an Meerschweinchen steigender Körpergewichte

Da das Meerschweinchen zur Prüfung von Pharmakonwirkungen immer häufiger Verwendung findet und daher genaue Kenntnis des Blutverteilungsraumes beispielsweise bei hämodynamischen Messungen notwendig ist, aber andererseits nur wenige Informationen aus der Literatur über das Verhalten des Blutvolumens bei Körpergewichtszunahme des Meerschweinchens vorliegen, wurde mit Dextranblau die Menge des zirkulierenden Blutvolumens von Tieren zunehmender Körpergewichte bestimmt.

Der Blutvolumenzuwachs erfolgte entsprechend der Gewichtszunahme der Tiere ($r=0,93$, Abb. II). Bei der proportionalen Verknüpfung beider Größen miteinander war zu prüfen,

ob das Blutvolumen pro Körpergewichtseinheit im Wachstum der Tiere unverändert bleibt. Die Korrelation von $r = -0,17$ der Beziehung des prozentualen Anteiles des Blutvolumens am Körpergewicht und des steigenden Gewichtes der Tiere bestätigt das Gleichbleiben des Blutvolumens pro Körpergewichtseinheit während des Reifungsprozesses der Tiere (Abb. III). Das Blutvolumen betrug in allen Gewichtsstufen im Mittel $7,1 \pm 0,1 \text{ ml/100 g}$ ($n=36$).

Ein Vergleich des Verhaltens von korpuskulärer und flüssiger Blutphase zeigt, daß mit steigendem Körpergewicht der Meerschweinchen der Hämatokrit zunimmt (Abb. IV, $r = 0,74$). Jedoch ist dieser Zuwachs der korpuskulären Bestandteile (Abb. V) deutlich geringer als die gesamte Blutvolumenzunahme, so daß die wesentliche Veränderung in der Zunahme des Plasmaanteiles liegt.

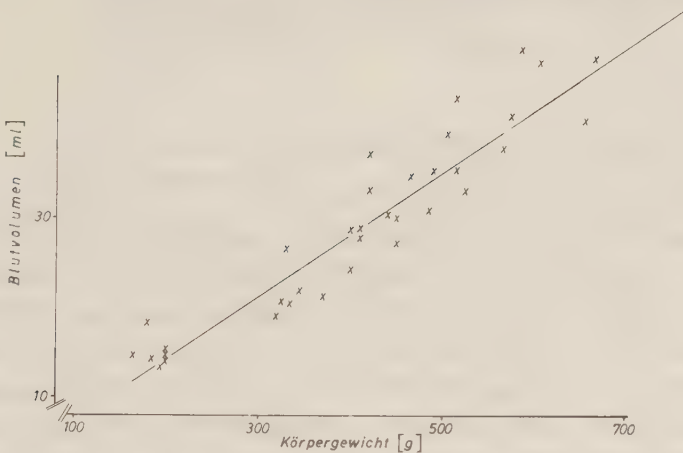


Abb. II Beziehung zwischen Blutvolumen und Körpergewicht.
Gleichung der Regressionsgeraden (ausgezogene Linie):
 $y = 0,11 + 0,07 x$, $r = 0,94$, ($n=36$)

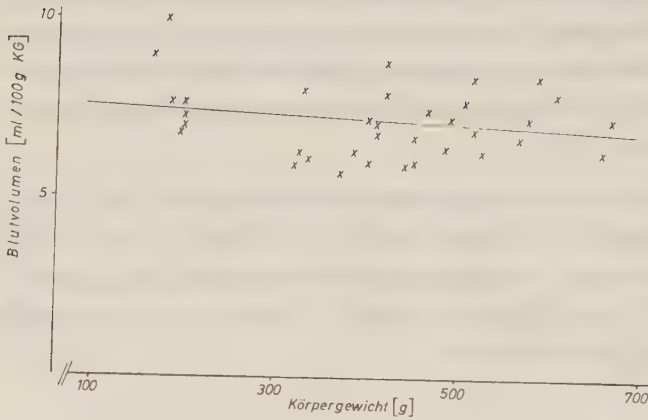


Abb. III Verhalten des Blutvolumens pro Körpergewichtseinheit bei zunehmendem Körpergewicht der Meerschweinchen. Gleichung der Regressionsgeraden (ausgezogene Linie):
 $y = 7,6 - 0,001 x$, $r = -0,17$, $(n=36)$

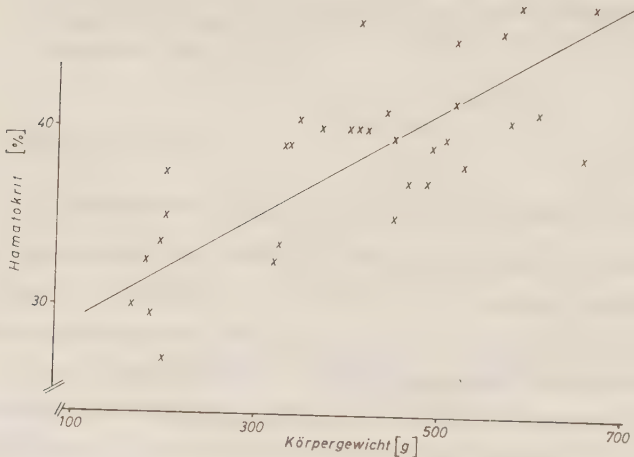


Abb. IV Verhalten des Hämatokrits bei zunehmendem Körpergewicht der Meerschweinchen. Gleichung der Regressionsgeraden (ausgezogene Linie):
 $y = 28,5 + 0,02 x$, $r = 0,74$ $(n=36)$

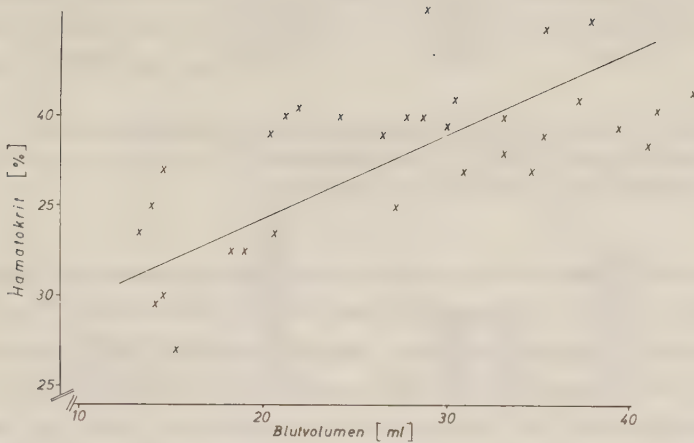


Abb. V Beziehung zwischen Hämatokrit und Blutvolumen beim Meerschweinchen steigenden Körpergewichts. Gleichung der Regressionsgeraden (ausgezogene Linie):
 $y = 29,15 + 0,325 x$, $r = 0,73$ (n=36)

b) Zur Altersabhängigkeit der Elektrolytkonzentrationen des Blutes sowie einiger Organe des Meerschweinchens

Ziel der Elektrolytbestimmung an Meerschweinchen zunehmender Körpergewichte war die Klärung der Frage, ob die Elektrolytkonzentrationen des Blutes sowie experimentell häufig geprüfter Gewebe wie Herz, Leber und Skelettmuskel, während der Reifungsperiode der Tiere systematischen Veränderungen unterworfen sind. Dazu wurden die Tiere entsprechend der Alterung in verschiedene Gewichtsgruppen eingeteilt (150 g - 200 g n=7, 300 g - 400 g n=7, 400 g - 500 g n=12, 500 g - 700 g n=10). Weder im Blut noch in den untersuchten Geweben waren systematische Konzentrationsunterschiede zwischen den Gewichtsgruppen festzustellen, so daß die Ergebnisse gemittelt werden konnten (Tab. III und IV).

	K	Mg	Ca	Na
Erythrocyt	110,6 $\pm$ 1,0	6,3 $\pm$ 0,1	0,21 $\pm$ 0,01	10,3 $\pm$ 0,3
Plasma	7,2 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 0,6	4,5 $\pm$ 0,08	143,4 $\pm$ 1,9

Tab. III Elektrolytkonzentrationen in den Erythrocyten und im Plasma des Meerschweinchens in [mVal/l]. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 36 Versuchen.

Dabei waren hohe Konzentrationsunterschiede zwischen den Erythrocyten und dem Plasma zu erkennen (Tab. III). Im Erythrocyten findet sich eine hohe Kalium- und Magnesium-Konzentration gegenüber dem Plasma, dessen Konzentrationen beider Elektrolyte um das 15- bzw. 3-fache geringer ist. Komplementär hierzu liegt intraerythrocytär eine geringere Natrium- und Calcium-Konzentration gegenüber dem Plasma vor, dessen Natrium- und Calcium-Konzentration um das 14- bzw. sogar um das 21-fache höher ist (Tab. III).

	K	Mg	Ca	Na
Organ				
Herz li.	9071,3 $\pm$ 240,4	969,4 $\pm$ 16,6	117,7 $\pm$ 5,3	5,1 $\pm$ 0,07
Herz re.	8920,3 $\pm$ 247,0	983,1 $\pm$ 17,0	150,1 $\pm$ 6,2	6,2 $\pm$ 0,1
Leber	9284,9 $\pm$ 281,6	940,2 $\pm$ 17,7	119,0 $\pm$ 6,1	4,3 $\pm$ 0,1
Skelettmuskel	12681,8 $\pm$ 314,5	1131,2 $\pm$ 19,9	107,5 $\pm$ 4,2	2,9 $\pm$ 0,06

Tab. IV Elektrolytkonzentrationen einiger Organe des Meerschweinchens in [nM/100 mg Feuchtgewicht]. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 36 Versuchen.

Aus der Elektrolytbestimmung der Organe (Tab. IV) lassen sich neben deutlichen Konzentrationsunterschieden zwischen quergestreifter Muskulatur und Herzmuskulatur auch erhebliche Unterschiede im Elektrolytgehalt des rechten und linken Ventrikels ersehen. Die Kalium- und Magnesium-Konzentrationen der quergestreiften Muskulatur sind höher als die des Herzmuskels und der Leber (Abb. VI), während die Calcium- und Natrium-Konzentrationen des Skelettmuskels unter denen der anderen geprüften Gewebe liegen.

Im rechten Herzen findet sich gegenüber dem linken Herzen eine um 16 % höhere Natrium-Konzentration bzw. sogar um 22 % höhere Calcium-Konzentration. Unterschiede im Kalium- und Magnesiumgehalt zwischen rechtem und linkem Ventrikel konnten nicht festgestellt werden.

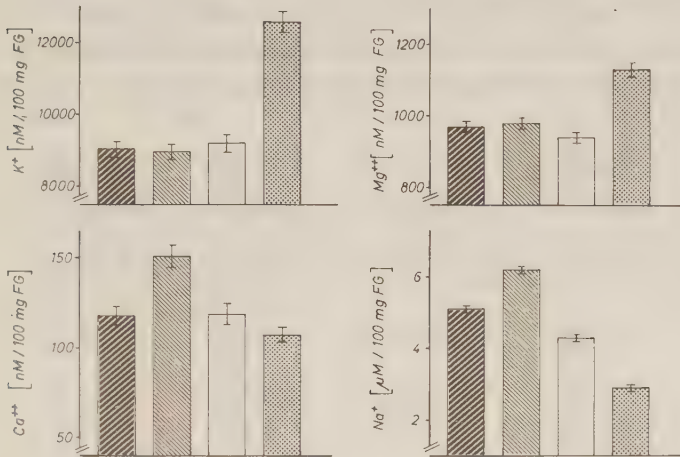


Abb. VI Elektrolytkonzentrationen des linken  und rechten  Ventrikels, der Leber  und des Skelettmuskels  der geprüften Meerschweinchen. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 36 Versuchen.

c) Zum Einfluß der Narkose auf das Blutvolumen und Elektrolyte

Da unter zahlreichen experimentellen Bedingungen nicht auf Narkose verzichtet werden kann, aber zu vermuten ist, daß dadurch bereits Veränderungen hervorgerufen werden, wurde der Einfluß experimentell häufig verwendeter Narkotica auf das an der Zirkulation teilnehmende Blutvolumen und Elektrolyte untersucht und mit der Gruppe verglichen, die ohne Narkose getötet wurde. Dabei lagen die Konzentrationen von Halothan, Pentobarbital und Urethan im Bereich der im Experiment üblichen Dosierung von 0,5 - 2 Vol %, 15 - 45 mg/kg bzw. 1,0 - 2 g/kg.

Unter Urethan kam es zur Hyperventilation, von 80 Atemzügen pro Minute vor Narkosebeginn bis auf 140 Atemzüge/min. Im Gegensatz dazu sank die Atemfrequenz unter Halothan und Pentobarbital mit steigender Narkosetiefe ab. Bei 45 mg/kg Pentobarbital lag diese um durchschnittlich 12 %, bei 2 Vol % Halothan sogar um 50 % unter der Atemfrequenz vor Narkosebeginn.

Unter den angegebenen Bedingungen von Narkosedauer und -tiefe traten keine Veränderungen des Dextranblauraumes (Tab. V) auf, wobei die Dextranblauinfusion 30 min nach Narkosebeginn erfolgt war. Eine geringgradige Reduktion der zirkulierenden Blutmenge unter Urethan (Abb. VII) war statistisch nicht zu sichern ($p > 0,05$).

	Kontrolle	0,5 Vol%	1,25 Vol%	2,0 Vol%
Hämatokrit [%]	40,8 $\pm$ 1,1	41,0 $\pm$ 0,9	41,3 $\pm$ 1,5	40,9 $\pm$ 1,4
Plasmavolumen [ml]	18,0 $\pm$ 0,9	19,1 $\pm$ 0,7	18,2 $\pm$ 0,8	18,2 $\pm$ 0,8
Blutvolumen [ml]	30,4 $\pm$ 1,8	32,4 $\pm$ 1,2	31,2 $\pm$ 1,8	31,0 $\pm$ 1,6
Blutvolumen [ml/100g]	7,0 $\pm$ 0,4	7,5 $\pm$ 0,1	7,2 $\pm$ 0,3	7,2 $\pm$ 0,3

Tab. V a Blutvolumenbestimmung unter Kontrollbedingungen und nach 45-minütiger Halothannarkose in steigender Dosierung. Die gewählten Dosierungen beziehen sich auf Vol% Halothan in der Einatemluft (offenes System). Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 8 Versuchen.

	Kontrolle	15 mg	25 mg	35 mg	45 mg
Hämatokrit [%]	40,4 $\pm$ 1,1 (8)	40,6 $\pm$ 0,5 (6)	42,8 $\pm$ 1,3 (8)	39,3 $\pm$ 0,3 (5)	40,6 $\pm$ 0,8 (8)
Plasmavolumen [ml]	19,0 $\pm$ 0,9 (8)	18,8 $\pm$ 0,6 (6)	18,6 $\pm$ 1,0 (8)	20,1 $\pm$ 2,2 (5)	18,6 $\pm$ 0,8 (8)
Blutvolumen [ml]	31,8 $\pm$ 1,3 (8)	31,3 $\pm$ 0,8 (6)	32,5 $\pm$ 1,7 (8)	33,1 $\pm$ 3,7 (5)	31,4 $\pm$ 1,4 (8)
Blutvolumen [ml/100 g]	7,3 $\pm$ 0,2 (8)	6,4 $\pm$ 0,2 (6)	7,5 $\pm$ 0,3 (8)	7,5 $\pm$ 0,7 (5)	7,4 $\pm$ 0,2 (8)

Tab. V b Blutvolumenbestimmung unter Kontrollbedingungen und nach 45-minütiger Pentobarbitalnarkose in steigender Dosierung. Die gewählten Dosierungen beziehen sich auf mg/kg Körpergewicht. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus der angegebenen Anzahl (n) von Versuchen.

	Kontrolle	1,0 g	1,5 g	2,0 g
Hämatokrit [%]	40,4 $\pm$ 1,0	42,6 $\pm$ 1,3	43,4 $\pm$ 1,3	44,6 $\pm$ 1,6
Plasmavolumen [ml]	17,4 $\pm$ 0,5	16,4 $\pm$ 0,8	15,4 $\pm$ 1,2	14,1 $\pm$ 0,7
Blutvolumen [ml]	29,0 $\pm$ 0,7	28,6 $\pm$ 1,1	27,0 $\pm$ 1,6	25,5 $\pm$ 1,2
Blutvolumen [ml/100 g]	6,6 $\pm$ 0,3	6,4 $\pm$ 0,2	6,0 $\pm$ 0,3	5,8 $\pm$ 0,3

Tab. V c Blutvolumenbestimmung unter Kontrollbedingungen und nach 45-minütiger Urethannarkose in steigender Dosierung. Die gewählten Dosierungen beziehen sich auf g/kg Körpergewicht. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 8 Versuchen.

Insbesondere ergaben sich auch weder in den Erythrocyten noch in den geprüften Organen systematische Veränderungen der Elektrolytkonzentrationen gegenüber den Kontrollbedingungen ohne Narkose (s. Anhang, Tab. VI-IX). Ebenso ließ sich kein Einfluß der Narkose auf die Calcium-, Natrium- und Magnesium-Konzentrationen des Plasmas feststellen (Tab. VI, VIII, IX). Der Kaliumplasmaspiegel wurde unter Halothan nicht verändert ($p > 0,05$) (Tab. VII a), ebensowenig unter 15-25 mg/kg Körpergewicht Pentobarbital ($p > 0,05$) (Tab. VII c). Erst in den relativ höheren Dosierungen von 35 - 45 mg/kg KG traten Kaliumverluste im Plasma auf ($p < 0,05$). Im Gegensatz dazu war der Abfall der Kalium-Konzentration des Plasmas schon unter der relativ niedrigen Dosierung von 1,0 g/kg KG Urethan signifikant ($p < 0,01$) (Tab. VII b), wobei zwischen den einzelnen Konzentrationsschritten keine systematischen Abstufungen nachzuweisen waren.

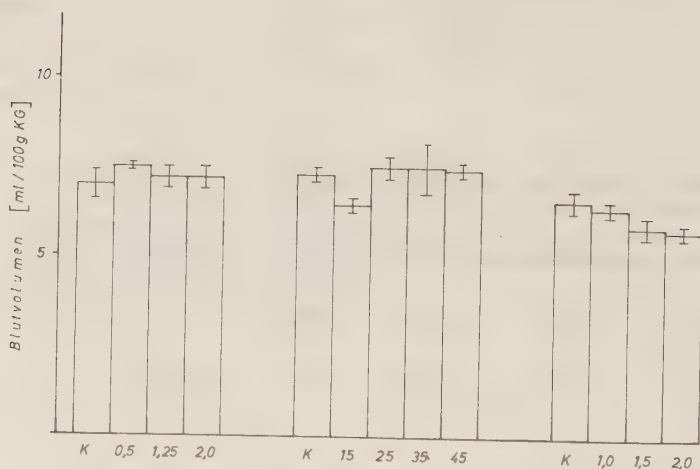


Abb. VII Vergleich der Blutvolumina der individuellen Kontrollgruppen (K) gegenüber den Blutvolumina nach Einfluß von Halothan (0,5 - 2,0 Vol%), Pentobarbital (15 - 45 mg/kg Körpergewicht) und Urethan (1 - 2 g/kg Körpergewicht). Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 8 Versuchen, bei 15 mg/kg KG Pentobarbital aus 6 Versuchen und bei 35 mg/kg KG aus 5 Versuchen.

IV. DISKUSSION

Blutvolumenbestimmungen haben in der experimentellen Medizin sowohl bei der Klärung pharmakokinetischer Fragestellungen als auch hämodynamischer Messungen große Bedeutung. Die Methoden zur Bestimmung des Blutvolumens bzw. Vasalraumes beruhen auf dem Verdünnungsprinzip entweder durch Markierung der korpuskulären Anteile oder durch Erfassung des Plasmavolumens. In beiden Fällen kann durch Korrektur über den Hämatokrit das Gesamtvolumen erfaßt werden. Die Messung der Menge der korpuskulären Bestandteile des Blutes wird meist durch Erythrozytenmarkierung mit P^{32} , Fe^{59} oder mit Cr^{51} durchgeführt (GREGERSEN und RAWSON 1959, WANG 1959, GIEBEL 1965, HUGGINS 1966, MOTT et al. 1967, CHIEN 1973, THIEL 1973). Die Messung des Plasmavolumens erfolgt meist durch das Prinzip der Farbstoffverdünnung mit Vitalrot, Kongorot oder T-1824. (GREGERSEN und RAWSON 1959, BAKER und REMINGTON 1961, CONSTABLE 1963). Jedoch besteht bei den bisher zur Blutvolumenbestimmung verwendeten Farbstoffen wegen deren mit unter 1000 liegenden relativ kleinen Molekulargewichten die Möglichkeit der Abdiffusion in den perivaskulären Raum, so daß der Vasalraum zu groß bestimmt werden könnte. So wird zum Beispiel die Verlustrate des T-1824 nach 1-stündiger Kreislaufzeit beim Hund mit 8 - 10 % der Ausgangskonzentration angegeben (GREGERSEN und RAWSON 1959). Insbesondere dürfte aber unter pathophysiologischen Bedingungen, wie z.B. bei erhöhter Kapillarpermeabilität, das relativ kleine Molekulargewicht der genannten Indikatoren zu erheblichen Bestimmungsfehlern führen. Es lag daher nahe, die Möglichkeit des Einsatzes eines hochmolekularen Farbstoffes zur Blutvolumenbestimmung wegen des sicheren Verbleibs im Vasalraum zu prüfen. Dafür bot sich Dextranblau mit einem Molekulargewicht von etwa 2 Millionen an, das wegen seiner bekannten Eigenschaften als Dextranmolekül in der pharmakologischen Wirkung bekannt ist und als Farbkomponente eine sehr einfache photometrische Bestimmung erlaubt. Allerdings war die Verwendung von Dextranblau nur unter der Voraussetzung möglich, daß keine Adsorption an Gewebsproteine erfolgte. Zur Prüfung dieser Frage wurde als Modell das Verhalten von Dextranblau in Anwesenheit von Erythrocyten untersucht. Die gute Reproduzierbarkeit in der Bestimmung bekannter Blutvolumina mit Dextranblau gab bereits zu der Vermutung Anlaß, daß während einer Inkubationszeit von 15 Minuten eine Bindung an Proteine keine entscheidende Rolle spielen kann. Das geht auch aus den Versuchen hervor, in denen weder durch Denaturierung von

Erythrocytenproteinen noch durch Hämolyse der Erythrocyten eine Freisetzung von Dextranblau nachgewiesen werden konnte, so daß offenbar keine Adsorption erfolgt. Auch aus dem Vergleich des in der vorliegenden Untersuchung ermittelten mittleren Blutvolumens der gesunden Meerschweinchen von $7,1 \pm 0,1$ ml/100 g ($n=36$) gegenüber den Werten aus anderen Untersuchungen von 6,4 bis 7,5 ml/100 g, die mit niedermolekularen Plasmaindikatoren erhalten wurden (WENT und DRINKER 1929, YOFFEY 1954, ANCILL 1956), läßt sich erkennen, daß Dextranblau zur Blutvolumenbestimmung von Laboratoriumstieren sehr gut geeignet ist. Gleichzeitig ergibt sich aber auch, daß bei der Blutvolumenbestimmung unter Kontrollbedingungen durch die Farbstoffverdünnungsmethode trotz erheblicher Unterschiede im Molekulargewicht der Indikatoren der Vasalraum identisch bestimmt werden kann.

Da vergleichbare Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen nur unter streng kontrollierten Bedingungen erhalten werden können, könnte bereits bei einer möglichen Abhängigkeit der Größe des Blutverteilungsraumes vom Körpergewicht der Tiere eine Modifikation der Ausgangssituation vorliegen. Dies könnte z.B. dann der Fall sein, wenn das Blutvolumen und damit der Verteilungsraum für Pharmaka alters- oder geschlechtsabhängigen Faktoren unterliegt. In der Tat weisen die vorliegenden Untersuchungen der Blutvolumenbestimmungen an Ratten steigender Körpergewichte darauf hin, daß das Blutvolumen in einem reziprok proportionalen Verhältnis zum Körpergewicht steht (TRIBUKATT 1960, THIEL 1973). Analoge Befunde wurden auch am Meerschweinchen erhoben (CONSTABLE 1963). Dagegen läßt die in der vorliegenden Untersuchung auch bei der hohen Anzahl von 36 geprüften Tieren geringe mittlere Streuung des Blutvolumens bezogen auf das Körpergewicht von weniger als 2 % erwarten, daß keine gewichtsabhängigen Veränderungen vorliegen. Das geht auch sowohl aus der hohen Korrelation ($r = 0,94$) der geprüften Beziehung des Blutvolumens und des Körpergewichtes steigenden Gewichtes als auch aus der niedrigen Korrelation ($r = -0,17$) der Beziehung des Blutvolumens pro Körpergewichtseinheit und des Körpergewichtes steigender Gewichte hervor. Eine mögliche Ursache der Diskrepanz in dem Verhalten des Blutvolumens bei Körpergewichtszunahme des Meerschweinchen könnte unter anderem in methodischen Unterschieden, wie z.B. der Blutgewinnung durch Katheterisierung oder durch vollständiges Entbluten nach Decapitation der Tiere, zu sehen sein.

Mit der Blutvolumenzunahme stieg in der vorliegenden Untersuchung auch der Hämatokrit real an. Allerdings war die Zunahme der korpuskulären Bestandteile des Blutes

deutlich geringer als die gesamte Blutvolumenvergrößerung, so daß die wesentliche Veränderung für die Zunahme des Gesamtblutvolumens in der Erhöhung des Plasmaanteiles liegt. Der prozentuale Anteil des Plasmavolumens an der Gesamtblutmenge nimmt jedoch mit zunehmendem Gewicht bzw. Alter der Tiere entsprechend dem Anstieg des Hämatokrits ab.

Dieser Schluß setzt eine möglichst genaue Erfassung des Hämatokrit voraus. Die genaue Bestimmung des Hämatokrit wird durch die Zentrifugationsbedingungen und dem sich daraus ergebenden Anteil des trapped plasma am Erythrocytenvolumen sowie durch die zwischen arteriellem und venösem Blut bestehenden Differenzen beeinflusst. Diese venös-arterielle Differenz der Hämatokritwerte wird z.B. bei der Ratte mit 8 bis 13% angegeben (EVERETT 1956, WANG 1959, TRIBUKAIT 1960). Diese Differenzen wurden durch vollständiges Entbluten und dem dadurch gewonnenen Mischblut umgangen. Die Größe des trapped plasma findet sich in der Literatur mit 3 - 5% des Erythrocytenvolumens angegeben (GREGERSEN und RAWSON 1959, MUELHEIMS 1959, CONSTABLE 1963, SIEGENTHALER 1973). Der in der vorliegenden Untersuchung für das menschliche Blut ermittelte Wert von 4,4% bei einem Hämatokrit von 44% kann hier gut eingeordnet werden. Auf der anderen Seite konnte auch durch Variation der Zentrifugationsbedingungen keine weitere Verminderung des Anteils an trapped plasma erreicht werden.

Bei der Bestimmung der Gesamtblutmenge spielt das trapped plasma nur eine untergeordnete Rolle, weil bei Verwendung von Plasmaindikatoren, wie z.B. Farbstoffen, auch dieser Anteil erfaßt wird. Die genaue Bestimmung der intraerythrocytären Elektrolytkonzentrationen kann jedoch durch das trapped plasma erheblich beeinflusst werden. Dieser Einfluß wird sich um so stärker auswirken, je niedriger die Elektrolytkonzentrationen in den Erythrocyten und je höher sie im Plasma sind. Im Hinblick auf die hohe Meßempfindlichkeit der Atomabsorptionsspektrophotometrie wurde in der vorliegenden Untersuchung durch entsprechende Waschvorgänge der Erythrocyten das trapped plasma in erheblichem Maße verdrängt. Dementsprechend betrugen bei der Bestimmung der intraerythrocytären Calcium- und Natrium-Konzentrationen die entsprechenden Konzentrationen des trapped plasmas nur noch 1,05 % bzw. 0,86 % der gemessenen Erythrocytenkonzentrationen, bei der Bestimmung der relativ hohen Magnesium- und Kaliumkonzentration sogar nur noch 0,0004 % bzw. 0,00001 % der gemessenen Werte bei einem Hämatokrit von 40 %. Hinsichtlich der genaueren Analyse der Elektrolytkonzentrationen hat das Atomabsorptionsspektrophotometer den Vorteil gegenüber dem Flammenphotometer, daß spektrale Interferenzen, wie sie für Kalium und Calcium wegen

der nahe beieinander liegenden schmalen Emissionspeaks bei einem breiten Basisspektrum bekannt sind, weitgehend ausgeschlossen werden (PASCHEN und SPIEKERMANN 1970, PERKIN ELMER 1972).

Über die beschriebenen methodischen Unsicherheiten hinaus war eine weitere Fehlermöglichkeit bei der Bestimmung intraerythrocytärer Elektrolytkonzentrationen durch die Inkubationsbedingungen gegeben, indem z.B. aus der Wahl des Inkubationsmediums selbst bereits eine Beeinflussung der Ergebnisse möglich ist. Zur Prüfung dieser Frage eignete sich als Parameter die Bestimmung der Konzentrationen von Kalium und Magnesium in den Erythrocyten, weil deren hohe intracelluläre Konzentration leicht erfaßliche Veränderungen erkennbar werden läßt. Anhand der vergleichenden Bestimmung der Kalium- und Magnesiumkonzentrationen der Erythrocyten aus dem Nativblut gegenüber den Konzentrationen der mit den verschiedenen Medien, wie Cholinchlorid, Saccharose oder Glucose inkubierten Erythrocyten läßt sich die Bedeutung des Blutverdünnungsmediums erkennen. Die Ergebnisse zeigen, daß bei Inkubation mit Cholinchlorid oder Saccharose auch nach einer Stunde nur geringfügige Veränderungen erkennbar sind. Im Gegensatz dazu lagen die Kalium- und Magnesiumkonzentrationen der Erythrocyten nach Inkubation mit Glucose nach einer Stunde um nahezu 40 % unter den entsprechenden Kontrollwerten des sofort nach Entnahme zentrifugierten Nativblutes. Diese entscheidende Abhängigkeit der Elektrolytbestimmung von der Wahl des Blutverdünnungsmediums könnte neben anderen Einflußgrößen eine mögliche Ursache auftretender Bestimmungsunterschiede sein, die beim Menschen immerhin zwischen 81,8 und 107,4 mVal/l schwanken (DOCUMENTA GEIGY 1960).

Weiter muß jedoch auch daran gedacht werden, daß auch die Methode der Blutgewinnung einen nicht unerheblichen Einfluß auf die Elektrolytbestimmung haben kann. So dürften z.B. bei Katheterisierung zerfallende korpuskuläre Blutbestandteile in höherem Maße Veränderungen hervorrufen als dies bei dem durch Decapitation vorgenommenen Entbluten der Tiere angenommen werden kann.

Die relativ hohen Kalium- und Magnesium-Konzentrationen in den Erythrocyten, der sehr geringe Einfluß des trapped plasma, sowie des Cholinchlorids und dessen Inkubationszeit lassen erwarten, daß unter diesen Bedingungen Werte erhalten werden, die nahe an den in vivo Verhältnissen liegen dürften.

In jeder pharmakologischen Untersuchung hat die biologische Komponente einen erheb-

lichen Einfluß auf die zu prüfenden Veränderungen. Steht die Wirkung auf Elektrolytkonzentrationen im Vordergrund, so kann bei einer möglichen Abhängigkeit der Elektrolytkonzentrationen vom Körpergewicht der Tiere bereits eine veränderte Ausgangssituation bestehen. Die Prüfung der Elektrolytkonzentrationen des Blutes und einiger Organe des Meerschweinchens ergab keine systematischen Unterschiede zwischen den getesteten Gewichtsgruppen, so daß angenommen werden kann, daß während des Wachstums des Meerschweinchens keine Verschiebungen in der Elektrolytverteilung und dem absoluten Elektrolytgehalt stattfinden. Die Elektrolytbestimmungen unter Kontrollbedingungen ergaben neben dem hohen Konzentrationsgefälle zwischen den Erythrocyten und dem Plasma auch deutliche Unterschiede im Elektrolytgehalt der geprüften Gewebe, sowohl zwischen quergestreifter Muskulatur und Herzmuskulatur als auch zwischen rechtem und linkem Ventrikel. Der Skelettmuskel hat einen im Vergleich zum Herzmuskel höheren Kalium- und Magnesiumgehalt, aber komplementär einen niedrigeren Calcium- und Natriumgehalt. Dagegen waren die Elektrolytkonzentrationen der Leber nicht wesentlich von denen des Herzens unterschieden. Insbesondere ergaben sich deutliche Unterschiede im Calciumgehalt des rechten gegenüber dem linken Ventrikel. Zur Erklärung könnte angenommen werden, daß dies durch die unterschiedliche Größe des extrazellulären Raumes, des Wassergehaltes sowie des Kollagenanteiles des rechten gegenüber dem linken Ventrikel vorgetäuscht sein könnte. In Untersuchungen, in denen ebenfalls Unterschiede im Calcium-Gehalt des rechten gegenüber dem linken Herzen gefunden wurden (SADAT-KHONSARI 1974), konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede der genannten Parameter zwischen beiden Ventrikeln nachgewiesen werden, so daß dabei offenbar am Meerschweinchenherzen echte Konzentrationsunterschiede vorliegen müssen. Da der myocardiale Calcium-Umsatz vermutlich der primäre Angriffspunkt positiv und negativ inotroper Substanzen ist (NAYLER 1967, KREBS 1970), könnten Unterschiede in der Pharmakonwirkung zwischen beiden Ventrikeln auf Grund differierender Verhältnisse im Calcium-Haushalt bestehen.

In zahlreichen Experimenten zur Prüfung von Pharmakonwirkungen kann nicht auf Narkose verzichtet werden. Da aber zu vermuten ist, daß diese bereits zu erheblichen Störungen der Kreislagsituation und des Elektrolytstoffwechsels führt (BROWN 1971, KREBS und KERSTING 1972, ALPER und FLACKE 1969, SEEMAN 1973) stellte sich in der vorliegenden Untersuchung weiterhin die Frage nach dem Narkotikum, das die geringsten Veränderungen dieser Größen hervorruft. Bei allen bisher bekannten Narkotika

ließ sich Übereinstimmend eine Kontraktilitätsminderung des Herzens nachweisen (FLACKE und ALPER 1969, BROWN 1971), deren Ursache vermutlich in einer Störung des cellulären Calcium-Stoffwechsels zu sehen ist (KREBS 1970). Dagegen ergeben sich bei der Betrachtung der hämodynamischen Gesamtfunktionen erhebliche Unterschiede in der Wirkung der einzelnen Narkotika (KREBS und KERSTING 1972). Unter Barbituraten kommt es erst bei hoher Dosierung zu einer Erniedrigung des arteriellen Mitteldruckes (NASH et al. 1956, OLMSTED und PAGE 1966, SAWYER et al. 1971), während dieser unter Halothan auch bei intaktem Kreislauf schon während des Toleranzstadiums vermindert gefunden wurde (MC. GREGOR 1958, SAWYER 1971). Der Blutdruckabfall unter Barbituraten bei hoher Dosierung wird neben der cardiodepressiven Wirkung auch auf eine unter diesen Bedingungen wirksam werdende Ablagerung von Blut im Kapazitätssystem zurückgeführt (HERSHEY et al. 1953, ETSTEN und LI 1955). Es war daher zu vermuten, daß zumindest unter der relativ hohen Dosierung von 45 mg/kg Pentobarbital mit Reduzierungen in der zirkulierenden Gesamtblutmenge gerechnet werden könnte. Jedoch ergab die Blutvolumenbestimmung mit Dextranblau, wobei die Farbstoffinfusion 30 Minuten nach Narkosebeginn erfolgt war, keine systematischen Veränderungen gegenüber den Kontrollen ohne Narkose.

Blut-pooling Effekte wurden am Menschen auch unter Halothan beschrieben (HÜGIN 1964). Am Meerschweinchen waren dagegen auch unter der relativ hohen Dosierung von 2 Vol% Halothan keine Blutvolumenveränderungen erkennbar. Auch unter Urethan ergaben sich trotz der beobachteten Hyperventilation und der daraus resultierenden Gefäßdilatation bei gleichzeitigem Absinken des $p\text{CO}_2$ keine Verminderungen des zirkulierenden Blutvolumens. Der offenbar geringe Einfluß der geprüften Narkotika auf das Blutvolumen läßt erwarten, daß unter den angegebenen Bedingungen von Dauer und Tiefe der Narkose keine wesentlichen Konzentrationsänderungen von Pharmaka bei gleicher Applikationsart auftreten dürften.

Neben zahlreichen anderen Nebenwirkungen der Narkose steht häufig der Einfluß auf die Elektrolyte im Vordergrund zahlreicher Untersuchungen (BITO und EAKINS 1961, STAIB et al. 1961, WEIS 1966, LIST 1967, RUDOLPH 1972). So wurde z.B. bei der Ratte unter Urethan bereits 15 Minuten nach Narkosebeginn eine Hypocalcämie beschrieben (PENG und COOPER 1972). Da die Kontraktion des Herzmuskels ausschließlich von Calcium-Ionen getragen wird (KREBS 1970), könnte durch die Verminderung des extrazellulären Calciums unter Urethan eine Einschränkung der mechanischen Akti-

vität hervorgerufen werden (NAYLER 1967). Im Gegensatz zur Ratte waren am Meerschweinchen in der vorliegenden Untersuchung trotz der äquinarkotischen Bedingungen keine hypocalcämischen Effekte des Urethans nachweisbar. Es muß demnach offenbar bei der Prüfung der Wirkung der Narkose auf die Elektrolyte mit erheblichen Speziesdifferenzen gerechnet werden. Das geht auch aus den Elektrolytbestimmungen im Plasma verschiedener Tierarten unter Halothan hervor. Bei der Ratte z.B. wurde 20 Minuten nach Narkosebeginn ein verminderter Kaliumplasmaspiegel gefunden (WEIS 1966), beim Kaninchen waren dagegen erst nach 3-stündiger Narkose Veränderungen nachweisbar, wobei es allerdings im Gegensatz zur Ratte sogar zur Erhöhung des Kaliums und gleichzeitig zur Verminderung des Calciums im Plasma kam (STAIB et al. 1961). Am Menschen wurden bereits 10 Minuten nach Narkoseeinleitung sowohl unter Halothan als auch unter Barbituraten Kalium- und Calciumverminderungen im Plasma gemessen (LIST 1967, RUDOLPH 1972). Dagegen konnte in anderen Untersuchungen unter den gleichen Narkosearten auch nach 2 Stunden keine Elektrolytverschiebungen im Plasma der geprüften Patienten nachgewiesen werden (STAIB et al. 1961, WENZEL und POHLHAUS 1965). Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten auf der gleichzeitigen Veränderung anderer Einflußgrößen, wie z.B. der Blutgase durch differierende Beatmungsbedingungen, zurückzuführen sein.

Die Prüfung des Einflusses der Narkose auf die stationären Elektrolytkonzentrationen einiger Gewebe der Ratte ergab unter Halothan Kalium- und Natriumverluste aus Gehirn und Leber, unter Pentobarbital eine Kaliumzunahme bei gleichzeitiger Natriumabnahme im Gehirn, eine Kaliumerhöhung in der Leber und Natrium-Konzentrationszunahme im Skelettmuskel im Vergleich zu den Elektrolytkonzentrationen der entsprechenden Organe der Kontrolltiere (WEIS 1966). Im Gegensatz zu diesen Befunden waren in der vorliegenden Untersuchung in den geprüften Geweben des Meerschweinchens keine systematischen Elektrolytveränderungen gegenüber den Kontrollen ohne Narkose feststellbar. Ebenso war kein Einfluß auf die intraerythrocytären Elektrolytkonzentrationen nachzuweisen. Die Calcium-, Natrium- und Magnesium-Konzentrationen im Plasma der narkotisierten Tiere lagen im Bereich der entsprechenden Kontrollen. Der Kaliumplasmaspiegel wurde unterschiedlich beeinflußt. Unter Halothan waren keine Elektrolytverschiebungen nachweisbar, ebenso wenig unter 15 - 25 mg/kg Pentobarbital. Erst in den relativ höheren Dosierungen von 35 - 45 mg/kg Pentobarbital sank der Kaliumplasmaspiegel ab. Urethan dagegen führte schon in der relativ niedrigen Dosierung von 1,0 g/kg zu einem Absinken des Kaliumspiegels im Plasma.

Eine eindeutige Erklärung für den Abfall des extracellulären Kaliums läßt sich nicht finden. Eine Aufnahme von Kalium-Ionen in die Zellen der untersuchten Organe oder in die Erythrocyten war jedenfalls nicht nachzuweisen.

Der offenbar nur geringe Einfluß von Halothan und Pentobarbital in relativ niedriger Dosierung auf die stationären Elektrolytkonzentrationen des Blutes sowie der geprüften Gewebe des Meerschweinchens läßt erwarten, daß bei der Prüfung von Pharmakonwirkungen auf die Elektrolyte unter diesen Bedingungen keine wesentlichen Elektrolytverschiebungen von seiten des jeweiligen Narkotikums zu erwarten sein dürften, während bei Erhöhung der Barbituratdosis sowie unter Urethan mit erheblichen Veränderungen der extrazellulären Kalium-Konzentration gerechnet werden muß.

V. ZUSAMMENFASSUNG

An Meerschweinchen beiderlei Geschlechts in Gewichten zwischen 100 und 700 g wurde eine Messung des Blutvolumens sowie der Elektrolytkonzentrationen des Blutes und einiger Organe durchgeführt. Die Blutvolumenbestimmung erfolgte nach dem Prinzip der Farbstoffverdünnung mit dem hochmolekularen Dextranblau (MG ca. 2 Mill.). Die Elektrolytkonzentrationen wurden atomabsorptionsspektrophotometrisch bestimmt.

1. Die Möglichkeit der Blutvolumenbestimmung mit Dextranblau wurde zunächst in einigen in vitro Versuche geprüft. Die Bestimmung in bekannten Blutvolumina ergab eine gute Reproduzierbarkeit (Tab. I). Durch Denaturierung und Hämolyse von Erythrocyten, wodurch die mögliche Bindung an Proteine geprüft werden sollte, ließ sich keine Farbstofffreisetzung nachweisen. Es konnte daher angenommen werden, daß eine Adsorption an Proteine bei der Blutvolumenbestimmung keine entscheidende Rolle spielen kann.
2. Weiter wurde der Einfluß des trapped plasmas, des Inkubationsmediums sowie der Inkubationszeit auf die genaue intraerythrocytäre Elektrolytbestimmung untersucht. Die Größe des Einflusses durch das trapped plasma wird im wesentlichen vom Konzentrationsgefälle zwischen den Erythrocyten und dem Plasma bestimmt. Dementsprechend betrug der Fehler in der Elektrolytbestimmung durch das trapped plasma bei der Bestimmung der relativ niedrigen Calcium- und Natrium-Konzentration 1,05 % bzw. 0,86 %, bei der Bestimmung der relativ hohen Magnesium- und Kaliumkonzentration allerdings nur noch 0,0004 % bzw. 0,00001 % der gemessenen Werte. Dem Inkubationsmedium kommt eine wesentliche Bedeutung bei der Elektrolytbestimmung in den Erythrocyten zu. Denn die Kalium- und Magnesium-Konzentrationen der mit Glucose inkubierten Erythrocyten waren nach einer Stunde um 32 % bzw. 37 % (Tab. II; Abb. I) niedriger im Vergleich zu den Erythrocytenkonzentrationen im sofort zentrifugierten Nativblut. Cholinchlorid und Saccharose dagegen bewirkten nur geringe Veränderungen der intraerythrocytären Elektrolytkonzentrationen (Tab. II).
3. Die Prüfung der Blutvolumenänderung bei Meerschweinchen unterschiedlichen Gewichtes (100 - 700 g) ergab, daß der Blutvolumenzuwachs entsprechend der Gewichtszunahme erfolgt (Abb. II und III). Die auch bei hoher Anzahl von Tieren geringe mittlere Streuung von weniger als 2 % des Blutvolumens von $7,1 \pm 0,1$ ml/

100 g (n=36) spricht dafür, daß während der Wachstumsperiode des Meerschweinchens das Blutvolumen bezogen auf das Körpergewicht gleich bleibt. Im wesentlichen ist der Blutvolumenzuwachs auf die Vergrößerung des Plasmavolumens zurückzuführen (Abb. IV und V).

4. Weder im Blut noch in den geprüften Geweben waren systematische Unterschiede in den Elektrolytkonzentrationen zwischen den Gewichtgruppen nachweisbar.
5. Die Elektrolytbestimmung des Blutes unter Kontrollbedingungen ergab ein hohes Konzentrationsgefälle zwischen den Erythrocyten und dem Plasma (Tab. III). Intracellulär findet sich eine um das 15- bzw. 3-fach höhere Kalium- und Magnesium-Konzentration, aber komplementär eine um das 14- bzw. 21-fach niedrigere Natrium- bzw. Calciumkonzentration. Ebenso ergaben sich zwischen den Organen deutlich Konzentrationsunterschiede (Tab. IV), ein gegenüber dem Herzmuskel höherer Kalium- und Magnesiumgehalt des Skelettmuskels, aber komplementär eine niedrigere Calcium- und Natrium-Konzentration (Abb. VI). Der rechte Ventrikel hatte einen um 22 % höheren Calcium-Gehalt als der linke Ventrikel.
6. Unter 0,5 - 2,0 Vol% Halothan, 15 - 45 mg/kg Pentobarbital sowie 1 - 2 g/kg Urethan waren keine systematischen Veränderungen des Blutvolumens gegenüber den Kontrollen ohne Narkose nachweisbar (Tab. V; Abb. VII).
7. Weder in den Erythrocyten noch in den geprüften Geweben waren systematische Elektrolytveränderungen im Vergleich zu den Kontrollen zu erkennen (Tab. VI - IX). Ebenso wurden die Calcium-, Natrium- und Magnesium-Konzentrationen des Plasmas nicht verändert (Tab. VI, VIII, IX). Die Kalium-Konzentration des Plasmas wurde unter Halothan nicht verändert (Tab. VII a), unter Pentobarbital erst in den relativ höheren Dosierungen von 35 - 45 mg/kg vermindert ($p < 0,05$). (Tab. VII c). Dagegen war der Abfall des Kalium-Plasmaspiegels schon unter 1 g/kg Urethan signifikant ($p < 0,01$). (Tab. VII b).

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- ALPER, M.H. and
W. FLACKE
The peripheral effects of anesthetics.
Annual Reviews Pharmacol. 9, 273-296 (1969)
- ANCILL, R.J.
The blood volume of the normal guinea-pig.
J. Physiol. 132, 469-475 (1956)
- BAKER, C.H. and
J.W. REMINGTON
Evaluation of blood volume measurement techniques.
Circulation Research, 60, 251-265 (1961)
- BITO, L.Z. and
K.E. EAKINS
The effect of general anesthesia on the chemical composition of blood plasma of normal rabbits.
J. Pharmacol. exp. Ther. 133, 253 (1961)
- BRADBURY, M.W.B.,
J. CROWDER, S. DESAI,
J.M. REYNOLDS,
M. RENOLDS and
N.R. SAUNDERS
Electrolytes and water in the brain and cerebrospinal fluid of the foetal sheep and guinea-pig.
J. Physiol. 227, 591-610 (1972)
- BROWN, B.B. Jr. and
R.J. CROUT
A comparative study of the effects of five general anesthetics on myocardial contractility.
Anesthesiology 34, 236 (1971)
- CHIEN, S.,
R.J. DELLENBACK,
S. USAMI, D.A. BURTON,
P.F. GUSTAVSON and
V. MAGAZINOVIC
Blood volume, hemodynamic and metabolic changes in hemorrhagic shock in normal and splenectomized dogs.
Amer. J. Physiol. 225, 866-879 (1973)
- CONSTABLE, B.J.
Changes in blood volume and blood picture during the life of the rat and guinea-pig from birth to maturity.
J. Physiol. 167, 229-238 (1963)
- DOCUMENTA GEIGY
Wissenschaftliche Tabellen.
6. Auflage, Basel 1960
- ETSTEN, T. and
T.H. LI
Hemodynamic changes during thiopental anesthesia in humans: cardiac output, stroke volume, total peripheral resistance and intrathoracic blood volume.
J. clin. Invest. 34, 500 (1955)
- EVERETT, N.B.,
B. SIMMONS and
E.P. LASHER
Distribution of blood (Fe^{59}) and plasma (J^{131}) volumes of rats determined by liquid nitrogen freezing.
Circ. Res. 4, 419-424 (1956)
- GIEBEL, O.
Zur Problematik der Blutvolumenbestimmung mit Hilfe von Radioisotopen.
Anaesthesist 15, 173-175 (1966)

- GREGERSEN, M.I. and
R.A. RAWSON
Blood volume.
Physiol. Reviews 39, 307-338 (1959)
- HERSHEY, S.G.,
B.W. ZWEIFAEL and
E.M. ROVENSTINE
Effects of depth of
peripheral vascular bed.
Anesthesiology 14, 245 (1953)
- HÜGIN, W.
Halothan - Eine Übersicht und Bewertung.
Anaesthesist 13, 306-313 (1964)
- HUGGINS, R.A.,
E.L. SMITH and
S. DEAVERS
Cr⁵¹-tagged red cell equilibration in dogs.
Amer. J. Physiol. 211, 283-287 (1966)
- KLAUS, W.
Der Elektrolytstoffwechsel von Hirngewebe und
seine Beeinflussung durch Narkotica.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung II,
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
(1967)
- KLAUS, W. und
H. LÜLLMANN
Über den Einfluß von Barbituraten und Thiobar-
bituraten auf die Kalium-Permeabilität von
Vorhofmuskulatur.
Arch. exper. Path. Pharmacol. 241, 532-533
(1961)
- KREBS, R.
Untersuchungen zur Ursache der negativ ino-
tremen Wirkung der Barbiturate und deren Be-
einflussung durch positiv inotrope Substanzen.
Habil. Schr., Mainz (1970)
- KREBS, R.
Über einige zelluläre Grundlagen der positiv
inotropen Wirkung von Herzglykosiden, Katechola-
minen und Methylxanthinen.
Hippokrates 41, 354-365 (1970)
- KREBS, R. und
F. KERSTING
Zur Ursache der hämodynamischen Nebenwirkun-
gen einiger Narkotica.
Anaesthesist 21, 153-165 (1972)
- LIST, W.F.
Calcium- und Kaliumveränderungen im Serum
während der Narkoseeinleitung.
Anaesthesist 17, 221-223 (1968)
- MC GREGOR, M.,
H.T. DAVENPORT,
W. JEGIER, P. SEKELJ,
J.E. GIBBONS and
P.P. DEMERS
The cardiovascular effects of halothane in
normal children.
British J. Anesth. 30, 398 (1958)
- MOTT, J.C.
The relation of blood volume to body weight and
arterial hemoglobin levels in rabbits.
J. Physiol. 191, 131-140 (1967)

MUELHEIMS, G.,
R. DELLENBACK and
R. RAWSON

NASH, C.B.,
F. DAVIS and
R.A. WOODBURY

NAYLER, W.G.

OLMSTED, F. and
I.H. PAGE

PASCHEN, K. und
P.G. SPIECKERMANN

PENG, T.C.,
C.W. COOPER and
P. MONSON

PERKIN ELMER, Bodenseewerk

RUDOLPH, P.,
H. HAUG und
K.H. WEIS

SACHS, L.

SADAT-KHONSARI, A.

SAWYER, D.C.,
W.V. LUMB and
H.L. STONE

SEEMAN, P.

SIEGENTHALER, W.

STAIB, E.,
R. DIETRICH, A. NAST,
M. BERNARD und
I. STAIB

Red blood cell volume and distribution after bleed-out in the rat as determined by Cr^{51} -labeled red blood cells.

Amer. J. Physiol. 196, 169-172 (1959)

Cardiovascular effects of anesthetic doses of pentobarbital sodium.

Amer. J. Physiol. 185, 107-112 (1956)

Calcium exchange in cardiac muscle: a basic mechanism of drug action.

Amer. Heart J. 73, 379-394 (1967)

Hemodynamic changes in dogs caused by sodium pentobarbital anesthesia.

Amer. J. Physiol. 210, 817-820 (1966)

Atomabsorptions-Spektralphotometrie.

Dtsch. Med. Wochenschr. 51, 2577-2581 (1970)

The hypocalcemic effect of urethane in rats.

J. Pharmacol. exp. Ther. 182, 522-527 (1972)

Analytische Methoden der Atomabsorptions-spektrophotometrie.

Methodensammlung, Überlingen (1972)

Der Einfluß von Halothannarkose und Neuroleptanalgesie auf einige chemische und korpuskuläre Bestandteile des Blutes.

Anaesthesist 21, 177-182 (1972)

Angewandte Statistik.

Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1974)

Kinetische Analyse der Calcium-Kompartimente im Meerschweinchenherzen unter Variation der extrazellulären Calcium-Ionen-Konzentration.

Dissertation, Mainz (1974)

Cardiovascular effects of halothane, methoxyflurane, pentobarbital and thiamylal.

J. appl. Physiol. 30, 36 (1971)

The membrane actions of anesthetics and tranquilizers.

Pharmacol. Reviews 24, 584-632 (1973)

Klinische Pathophysiologie.

Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1973)

Elektrolytveränderungen bei Narkosen mit Halothan im Vergleich mit Pentothal und Äther.

Arzneimittelforschung 11, 1060-66 (1961 b)

- THIEL, H.,
M. GRÜN und
H. LIEHR
TRIBUKAIT, B.
- Bestimmung des intravasalen Verteilungsraumes bei der Ratte.
Arzneimittel-Forschung 7, 979-981 (1973)
- Hämoglobinmenge und Blutvolumen der Ratte und ihre Beziehung zum Körpergewicht.
Acta physiol. scand. 49, 35-41 (1960)
- WANG, L.
- Plasma volume, cell volume, total blood volume and F-cells factor in the normal and splenectomized cells sherman rat.
Amer. J. Physiol. 196, 188-192 (1959)
- WEIS, K.H.
- Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Narkose auf die Konzentration von Kalium und Natrium in einzelnen Organen in vivo.
Arzneimittel-Forschung 16, 140-145 (1966 a)
- WEIS, K.H.
- Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Narkose auf den Kalium-Austausch einzelner Organe in vivo.
Arzneimittel-Forschung 16, 431-437 (1966 b)
- WENT, S. and
C.K. DRINKER
- A micromethod for the determination of the absolute blood volume, with data upon the blood volume of the guinea-pig, white rat, rabbit and cat.
Amer. J. Physiol. 88, 468-478 (1929)
- WENZEL, M. und
E. POHLHAUS
- Das Verhalten von Elektrolyten und Blutzucker während Kombinationsnarkosen mit Halothan.
Anaesthesist 14, 201-204 (1965)
- YOFFE, J.M.
- Bone marrow.
Brit. med. J. II, 193-197 (1954)

ANHANG

	Kontrolle	0,5 Vol%	1,25 Vol%	2,0 Vol%
Erythrocyt	0,16 $\pm 0,01$	0,18 $\pm 0,01$	0,16 $\pm 0,01$	0,15 $\pm 0,02$
Plasma	3,91 $\pm 0,13$	3,83 $\pm 0,12$	3,91 $\pm 0,11$	4,00 $\pm 0,18$
Herz links	78,6 $\pm 5,7$	74,2 $\pm 2,2$	76,8 $\pm 4,1$	79,2 $\pm 5,1$
Herz rechts	104,8 $\pm 4,6$	99,7 $\pm 3,2$	100,2 $\pm 2,7$	96,3 $\pm 3,5$
Leber	75,0 $\pm 2,9$	79,6 $\pm 3,3$	77,1 $\pm 4,0$	73,3 $\pm 3,4$
Muskel	73,8 $\pm 4,2$	77,7 $\pm 4,0$	73,3 $\pm 3,2$	76,1 $\pm 3,7$
Gehirn	86,5 $\pm 6,0$	78,5 $\pm 2,6$	74,5 $\pm 1,7$	77,4 $\pm 3,9$

Tab. VI a Calcium-Konzentrationen des Blutes in $[mVal/l]$ und einiger Organe des Meerschweinchens in $[nM/100 \text{ mg Feuchtgewicht}]$ unter Kontrollbedingungen gegenüber den entsprechenden Elektrolytkonzentrationen nach 45-minütiger Einwirkung von Halothan in steigender Dosierung. Die gewählten Halothandosierungen beziehen sich auf Vol% Halothan in der Einatemluft (offenes System). Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 8 Versuchen.

	Kontrolle	1,0 g	1,5 g	2,0 g
Erythrocyt	0,24 <u>+0,02</u>	0,23 <u>+0,01</u>	0,25 <u>+0,01</u>	0,23 <u>+0,01</u>
Plasma	4,09 <u>+0,23</u>	4,09 <u>+0,16</u>	3,65 <u>+0,12</u>	3,83 <u>+0,20</u>
Herz links	88,3 <u>+4,1</u>	84,9 <u>+2,9</u>	92,0 <u>+5,0</u>	91,0 <u>+4,4</u>
Herz rechts	104,4 <u>+3,9</u>	105,7 <u>+4,8</u>	109,7 <u>+2,3</u>	106,0 <u>+4,6</u>
Leber	79,9 <u>+3,1</u>	85,0 <u>+2,9</u>	81,4 <u>+2,6</u>	80,1 <u>+3,4</u>
Muskel	76,1 <u>+2,1</u>	80,4 <u>+2,7</u>	90,2 <u>+4,5</u>	90,1 <u>+3,1</u>
Gehirn	86,1 <u>+2,8</u>	79,6 <u>+1,8</u>	95,8 <u>+2,2</u>	82,7 <u>+3,4</u>

Tab. VI b Calcium-Konzentrationen des Blutes in $[mVal/l]$ und einiger Organe des Meerschweinchens in $[nM/100 \text{ mg Feuchtgewicht}]$ unter Kontrollbedingungen sowie nach 45-minütiger Urethannarkose in steigender Dosierung. Die Dosierungen beziehen sich auf g/kg Körpergewicht. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 8 Versuchen.

	Kontrolle	15 mg	25 mg	35 mg	45 mg
Erythrocyt	0,19 <u>+0,01</u> (8)	0,27 <u>+0,03</u> (6)	0,20 <u>+0,01</u> (8)	0,18 <u>+0,01</u> (6)	0,20 <u>+0,01</u> (8)
Plasma	4,05 <u>+0,08</u> (8)	3,99 <u>+0,18</u> (6)	4,03 <u>+0,09</u> (8)		3,99 <u>+0,13</u> (8)
Herz links	87,0 <u>+3,6</u> (8)	78,9 <u>+5,7</u> (6)	83,8 <u>+2,8</u> (8)	89,6 <u>+4,0</u> (6)	77,7 <u>+3,5</u> (8)
Herz rechts	104,4 <u>+4,1</u> (8)	80,7 <u>+4,7</u> (6)	108,9 <u>+5,4</u> (8)	112,8 <u>+4,9</u> (6)	100,0 <u>+4,2</u> (8)
Leber	86,6 <u>+2,7</u> (8)	74,6 <u>+4,2</u> (6)	78,4 <u>+2,8</u> (8)	77,6 <u>+6,8</u> (6)	81,8 <u>+4,1</u> (8)
Muskel	82,3 <u>+3,1</u> (8)	80,3 <u>+6,3</u> (6)	89,2 <u>+3,4</u> (8)	70,2 <u>+4,1</u> (6)	90,7 <u>+1,3</u> (8)
Gehirn	84,7 <u>+2,8</u> (8)	68,1 <u>+4,0</u> (6)	85,1 <u>+3,2</u> (8)	71,6 <u>+3,9</u> (6)	88,3 <u>+2,8</u> (8)

Tab. VI c Calcium-Konzentrationen des Blutes in $[mVal/l]$ und einiger Organe des Meerschweinchens in $[nM/100 \text{ mg Feuchtgewicht}]$ unter Kontrollbedingungen sowie nach 45-minütiger Pentobarbitalnarkose in steigender Dosierung. Die Dosierungen beziehen sich auf mg/kg Körpergewicht. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus der angegebenen Anzahl (n) von Versuchen.

	Kontrolle	0,5 Vol%	1,25 Vol%	2,0 Vol%
Erythrocyt	131,4 <u>+5,8</u>	131,6 <u>+4,6</u>	133,1 <u>+5,5</u>	133,5 <u>+4,8</u>
Plasma	8,29 <u>+0,59</u>	7,04 <u>+0,42</u>	6,84 <u>+0,43</u>	6,36 <u>+0,33</u>
Herz links	8688,8 <u>+185,0</u>	8966,9 <u>+278,8</u>	8703,1 <u>+399,4</u>	8681,5 <u>+275,2</u>
Herz rechts	8609,7 <u>+216,5</u>	7929,2 <u>+301,1</u>	8581,0 <u>+294,5</u>	8031,5 <u>+205,6</u>
Leber	9221,0 <u>+333,3</u>	8324,2 <u>+178,0</u>	8966,7 <u>+263,9</u>	8302,2 <u>+285,1</u>
Muskel	11988,0 <u>+582,6</u>	11366,0 <u>+479,2</u>	11390,2 <u>+503,4</u>	11425,5 <u>+320,6</u>
Gehirn	10069,0 <u>+329,4</u>	9580,5 <u>+336,8</u>	10163,4 <u>+350,1</u>	10054,7 <u>+442,2</u>

Tab. VII a Kalium-Konzentrationen des Blutes in $[mVal/l]$ und einiger Organe des Meerschweinchens in $[nM/100 \text{ mg Feuchtgewicht}]$ unter Kontrollbedingungen sowie unter 45-minütiger Halothannarkose in steigender Dosierung. Die Dosierungen beziehen sich auf Vol% Halothan in der Einatemluft (offenes System). Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 8 Versuchen.

	Kontrolle	1,0 g	1,5 g	2,0 g
Erythrocyt	110,4 <u>+5,7</u>	109,7 <u>+4,9</u>	112,3 <u>+5,3</u>	113,2 <u>+4,0</u>
Plasma	7,40 <u>+0,46</u>	5,18 <u>+0,27</u>	5,35 <u>+0,19</u>	5,68 <u>+0,23</u>
Herz links	7335,1 <u>+237,7</u>	7443,0 <u>+144,6</u>	7214,1 <u>+232,8</u>	7142,9 <u>+251,3</u>
Herz rechts	6530,6 <u>+173,7</u>	6933,6 <u>+266,7</u>	7063,3 <u>+168,3</u>	7029,0 <u>+207,7</u>
Leber	7083,2 <u>+230,7</u>	7775,6 <u>+255,2</u>	7208,4 <u>+233,5</u>	7378,9 <u>+251,9</u>
Muskel	9230,5 <u>+463,8</u>	9815,0 <u>+268,0</u>	10344,3 <u>+307,9</u>	9888,9 <u>+398,2</u>
Gehirn	8241,4 <u>+208,9</u>	8522,7 <u>+336,9</u>	8455,4 <u>+129,5</u>	7807,2 <u>+249,9</u>

Tab. VII b Kalium-Konzentrationen des Blutes in $[mVal/l]$ und einiger Organe des Meerschweinchens in $[nM/100 \text{ mg Feuchtgewicht}]$ unter Kontrollbedingungen sowie nach 45-minütiger Urethannarkose in steigender Dosierung. Die Dosierungen beziehen sich auf g/kg Körpergewicht. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 8 Versuchen.

	Kontrolle	15 mg	25 mg	35 mg	45 mg
Erythrocyt	121,5 <u>+1,5</u> (8)	113,9 <u>+2,5</u> (6)	124,7 <u>+2,1</u> (8)	98,6 <u>+2,5</u> (6)	125,8 <u>+3,7</u> (8)
Plasma	8,00 <u>+0,27</u> (8)	6,40 <u>+0,59</u> (6)	6,51 <u>+0,40</u> (8)	5,55 <u>+0,43</u> (6)	6,03 <u>+0,18</u> (8)
Herz links	7395,1 <u>+220,2</u> (8)	7863,0 <u>+552,0</u> (6)	7357,2 <u>+177,0</u> (8)	8422,1 <u>+290,2</u> (6)	7560,3 <u>+204,5</u> (8)
Herz rechts	7097,7 <u>+212,6</u> (8)	8010,6 <u>+557,6</u> (6)	6941,2 <u>+147,3</u> (8)	8283,5 <u>+285,1</u> (6)	6729,0 <u>+276,2</u> (8)
Leber	7723,6 <u>+268,6</u> (8)	8295,3 <u>+352,4</u> (6)	7444,3 <u>+106,9</u> (8)	8063,5 <u>+191,1</u> (6)	7819,3 <u>+240,0</u> (8)
Muskel	9730,8 <u>+382,7</u> (8)	10819,4 <u>+711,3</u> (6)	10010,1 <u>+271,7</u> (8)	10956,5 <u>+479,3</u> (6)	9833,8 <u>+232,6</u> (8)
Gehirn	8735,4 <u>+277,8</u> (8)	9220,9 <u>+550,5</u> (6)	8600,6 <u>+100,4</u> (8)	9633,1 <u>+227,0</u> (6)	8320,2 <u>+248,8</u> (8)

Tab. VII c Kalium-Konzentrationen des Blutes in [mVal/l] und einiger Organe des Meerschweinchens in [nM/100 mg Feuchtgewicht] unter Kontrollbedingungen sowie nach 45-minütiger Pentobarbitalnarkose in steigender Dosierung. Die Dosierungen beziehen sich auf mg/kg Körpergewicht. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus der angegebenen Anzahl (n) von Versuchen.

	Kontrolle	0,5 Vol%	1,25 Vol%	2,0 Vol%
Erythrocyt	8,99 $\pm 0,5$	8,84 $\pm 0,5$	9,68 $\pm 0,8$	8,80 $\pm 0,5$
Plasma	123,3 $\pm 5,2$	119,6 $\pm 2,8$	122,7 $\pm 2,9$	122,7 $\pm 4,3$
Herz links	4,25 $\pm 0,25$	3,84 $\pm 0,12$	4,05 $\pm 0,17$	3,90 $\pm 0,19$
Herz rechts	4,45 $\pm 0,25$	4,18 $\pm 0,18$	4,11 $\pm 0,14$	4,04 $\pm 0,17$
Leber	3,64 $\pm 0,11$	3,53 $\pm 0,17$	3,53 $\pm 0,12$	3,39 $\pm 0,14$
Muskel	2,52 $\pm 0,16$	2,42 $\pm 0,15$	2,61 $\pm 0,13$	2,52 $\pm 0,05$
Gehirn	5,39 $\pm 0,18$	5,30 $\pm 0,12$	5,25 $\pm 0,09$	4,97 $\pm 0,18$

Tab. VIII a Natrium-Konzentrationen des Blutes in $[mVal/l]$ und einiger Organe des Meerschweinchens in $[\mu M/100 \text{ mg Feuchtgewicht}]$ unter Kontrollbedingungen sowie nach 45-minütiger Halothannarkose in steigender Dosierung. Die Dosierungen beziehen sich auf Vol% Halothan in der Einatemluft (offenes System). Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 8 Versuchen.

	Kontrolle	1,0 g	1,5 g	2,0 g
Erythrocyt	9,14 $\pm 0,33$	8,75 $\pm 0,17$	9,15 $\pm 0,63$	8,94 $\pm 0,50$
Plasma	125,6 $\pm 5,8$	126,2 $\pm 4,3$	123,6 $\pm 2,4$	125,5 $\pm 4,0$
Herz links	3,96 $\pm 0,13$	3,85 $\pm 0,14$	3,85 $\pm 0,16$	3,93 $\pm 0,25$
Herz rechts	4,09 $\pm 0,27$	3,94 $\pm 0,13$	3,98 $\pm 0,22$	4,25 $\pm 0,30$
Leber	3,34 $\pm 0,17$	3,21 $\pm 0,19$	3,33 $\pm 0,21$	3,26 $\pm 0,15$
Muskel	2,51 $\pm 0,07$	2,13 $\pm 0,08$	2,25 $\pm 0,09$	2,50 $\pm 0,16$
Gehirn	4,96 $\pm 0,17$	4,93 $\pm 0,21$	5,00 $\pm 0,16$	4,88 $\pm 0,22$

Tab. VIII b Natrium-Konzentrationen des Blutes in $[mVal/l]$ und einiger Organe des Meerschweinchens in $[\mu M/100 \text{ mg Feuchtgewicht}]$ unter Kontrollbedingungen sowie nach 45-minütiger Urethannarkose in steigender Dosierung. Die Dosierungen beziehen sich auf g/kg Körpergewicht. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 8 Versuchen.

	Kontrolle	15 mg	25 mg	35 mg	45 mg
Erythrocyt	8,12 $\pm 0,40$ (8)	9,78 $\pm 0,79$ (6)	8,44 $\pm 0,32$ (8)	9,83 $\pm 0,60$ (6)	8,60 $\pm 0,38$ (8)
Plasma	131,8 $\pm 2,3$ (8)	132,2 $\pm 4,2$ (6)	127,5 $\pm 3,9$ (8)	136,3 $\pm 3,9$ (6)	131,3 $\pm 5,3$ (8)
Herz links	4,13 $\pm 0,04$ (8)	4,80 $\pm 0,15$ (6)	4,24 $\pm 0,12$ (8)	4,56 $\pm 0,40$ (6)	3,86 $\pm 0,18$ (8)
Herz rechts	4,22 $\pm 0,16$ (8)	4,38 $\pm 0,26$ (6)	4,31 $\pm 0,16$ (8)	5,20 $\pm 0,54$ (6)	4,02 $\pm 0,14$ (8)
Leber	3,58 $\pm 0,14$ (8)	3,71 $\pm 0,09$ (6)	3,53 $\pm 0,08$ (8)	3,41 $\pm 0,45$ (6)	3,63 $\pm 0,21$ (8)
Muskel	2,50 $\pm 0,13$ (8)	2,73 $\pm 0,18$ (6)	2,40 $\pm 0,04$ (8)	2,71 $\pm 0,38$ (6)	2,41 $\pm 0,10$ (8)
Gehirn	5,17 $\pm 0,11$ (8)	5,55 $\pm 0,18$ (6)	5,17 $\pm 0,09$ (8)	5,27 $\pm 0,62$ (6)	5,10 $\pm 0,11$ (8)

Tab. VIII c Natrium-Konzentrationen des Blutes in $[mVal/l]$ und einiger Organe des Meerschweinchens in $[\mu M/100 \text{ mg Feuchtgewicht}]$ unter Kontrollbedingungen sowie nach 45-minütiger Pentobarbitalnarkose in steigender Dosierung. Die Dosierungen beziehen sich auf mg/kg Körpergewicht. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus der angegebenen Anzahl (n) von Versuchen.

	Kontrolle	0,5 Vol%	1,25 Vol%	2,0 Vol%
Erythrocyt	6,05 <u>+0,2</u>	6,06 <u>+0,2</u>	5,94 <u>+0,1</u>	6,06 <u>+0,1</u>
Plasma	1,75 <u>+0,08</u>	1,66 <u>+0,09</u>	1,59 <u>+0,06</u>	1,86 <u>+0,10</u>
Herz links	691,2 <u>+30,7</u>	731,8 <u>+20,6</u>	733,1 <u>+42,8</u>	691,2 <u>+26,0</u>
Herz rechts	691,0 <u>+40,6</u>	704,2 <u>+25,3</u>	702,0 <u>+35,7</u>	670,5 <u>+14,3</u>
Leber	767,6 <u>+37,5</u>	738,5 <u>+39,8</u>	747,8 <u>+48,7</u>	719,5 <u>+36,4</u>
Muskel	882,8 <u>+33,2</u>	848,1 <u>+28,9</u>	861,7 <u>+42,2</u>	835,0 <u>+18,2</u>
Gehirn	560,4 <u>+24,7</u>	560,1 <u>+26,7</u>	549,3 <u>+38,6</u>	576,2 <u>+30,1</u>

Tab. IX a Magnesium-Konzentrationen des Blutes in $[mVal/l]$ und einiger Organe des Meerschweinchens in $[nM/100 \text{ mg Feuchtgewicht}]$ unter Kontrollbedingungen sowie nach 45-minütiger Halothannarkose in steigender Dosierung. Die Dosierungen beziehen sich auf Vol% Halothan in der Einatemluft (offenes System). Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 8 Versuchen.

	Kontrolle	1,0 g	1,5 g	2,0 g
Erythrocyt	5,70 <u>+0,2</u>	5,78 <u>+0,1</u>	5,83 <u>+0,1</u>	5,63 <u>+0,1</u>
Plasma	2,05 <u>+0,17</u>	1,94 <u>+0,13</u>	1,85 <u>+0,15</u>	1,80 <u>+0,15</u>
Herz links	898,8 <u>+35,7</u>	933,7 <u>+31,2</u>	895,0 <u>+35,3</u>	912,5 <u>+31,3</u>
Herz rechts	864,4 <u>+49,1</u>	911,9 <u>+29,4</u>	950,3 <u>+26,5</u>	899,3 <u>+19,0</u>
Leber	909,3 <u>+41,1</u>	952,5 <u>+13,6</u>	937,4 <u>+33,9</u>	951,5 <u>+38,6</u>
Muskel	1042,1 <u>+24,8</u>	1055,0 <u>+46,7</u>	1032,2 <u>+32,8</u>	1085,1 <u>+42,6</u>
Gehirn	727,3 <u>+31,5</u>	731,9 <u>+30,4</u>	693,6 <u>+27,3</u>	673,1 <u>+18,8</u>

Tab. IX b Magnesium-Konzentrationen des Blutes in [mVal/l] und einiger Organe des Meerschweinchens in [nM/100 mg Feuchtgewicht] unter Kontrollbedingungen sowie nach 45-minütiger Urethannarkose in steigender Dosierung. Die Dosierungen beziehen sich auf g/kg Körpergewicht. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 8 Versuchen.

	Kontrolle	15 mg	25 mg	35 mg	45 mg
Erythrocyt	6,94 <u>+0,13</u> (8)	6,13 <u>+0,22</u> (6)	7,23 <u>+0,14</u> (8)	5,18 <u>+0,12</u> (6)	7,09 <u>+0,20</u> (8)
Plasma	2,25 <u>+0,07</u> (8)	1,88 <u>+0,17</u> (6)	2,20 <u>+0,11</u> (8)	1,53 <u>+0,07</u> (6)	2,19 <u>+0,15</u> (8)
Herz links	755,2 <u>+14,3</u> (8)	845,4 <u>+37,0</u> (6)	757,4 <u>+23,8</u> (8)	876,8 <u>+40,8</u> (6)	731,7 <u>+18,1</u> (8)
Herz rechts	745,2 <u>+12,6</u> (8)	801,8 <u>+54,7</u> (6)	700,2 <u>+26,9</u> (8)	935,8 <u>+51,3</u> (6)	699,6 <u>+21,9</u> (8)
Leber	754,3 <u>+19,1</u> (8)	799,0 <u>+32,6</u> (6)	770,5 <u>+20,2</u> (8)	784,0 <u>+21,2</u> (6)	755,7 <u>+22,6</u> (8)
Muskel	930,1 <u>+22,4</u> (8)	1050,1 <u>+51,9</u> (6)	896,4 <u>+20,8</u> (8)	1054,3 <u>+51,5</u> (6)	869,6 <u>+15,7</u> (8)
Gehirn	596,7 <u>+21,7</u> (8)	634,2 <u>+31,7</u> (6)	574,5 <u>+12,4</u> (8)	604,4 <u>+14,5</u> (6)	545,1 <u>+17,7</u> (8)

Tab. IX c Magnesium Konzentrationen des Blutes in [mVal/l] und einiger Organe des Meerschweinchens in [nM/ 100 mg Feuchtgewicht] unter Kontrollbedingungen sowie nach 45-minütiger Pentobarbitalnarkose in steigender Dosierung. Die Dosierungen beziehen sich auf mg/kg Körpergewicht. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus der angegebenen Anzahl (n) von Versuchen.

LEBENS LAUF

Am 19.7.1946 wurde ich, Peter Corvers, als Sohn des Zahnarztes Dr. Rudolf Corvers und seiner Ehefrau Margarete Corvers, geb. Eddigehausen, in Wiesbaden geboren.

Im Frühjahr 1952 wurde ich in die Volksschule Wiesbaden-Bierstadt eingeschult. Ab Ostern 1956 besuchte ich das Realgymnasium an der Oranienstraße in Wiesbaden, an dem ich im Frühjahr 1965 die Reifeprüfung ablegte. Danach begann ich mit dem Studium der Zahnheilkunde an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz, wo ich am 14. Dezember 1970 die zahnärztliche Approbation erhielt.

Von Januar 1971 bis September 1973 war ich als Assistenz-Zahnarzt in einer freien Praxis in Ansbach/Mfr. tätig. Mit der vorliegenden Untersuchung begann ich im Oktober 1973.

Seit dem 22.9.1973 bin ich mit der med. techn. Assistentin Barbara-Sybill Corvers, geb. Bolduan, verheiratet.

